

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 11 月 21 日 (21.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/092566 A1

(51) 国際特許分類: C07D 209/16, 209/20, C07K 5/06,  
A61K 31/4045, 31/405, 38/05, 38/06, A61P 3/04, 43/00

区 高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo  
(JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/04666

(74) 代理人: 北川 富造 (KITAGAWA, Tomizo); 〒170-8633  
東京都豊島区 高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式  
会社 知的財産部 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2002 年 5 月 14 日 (14.05.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-144659 2001 年 5 月 15 日 (15.05.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬  
株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区 高田 3 丁目 2 4 番  
1 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

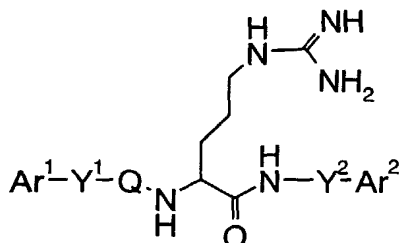
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中里 篤郎  
(NAKAZATO, Atsuro) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都  
豊島区 高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会  
社内 Tokyo (JP). 大久保 武利 (OKUBO, Taketoshi)  
[JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区 高田 3 丁目 2 4 番  
1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 梅宮 広樹  
(UMEMIYA, Hiroki) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ARGININE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: アルギニン誘導体



(57) Abstract: Arginine derivatives represented by the following general formula or medicinally acceptable salts thereof: [wherein Ar<sup>1</sup> and Ar<sup>2</sup> are each independently phenyl, substituted phenyl, naphthyl, substituted naphthyl, or an aromatic heterocyclic group containing one or more atoms selected from among nitrogen, oxygen and sulfur; Y<sup>1</sup> is C<sub>1-5</sub> alkylene, C<sub>2-5</sub> alkenylene, or a single bond, with the proviso that the C<sub>1-5</sub> alkylene may contain a carbon atom substituted with phenyl, substituted phenyl, naphthyl, substituted naphthyl, or C<sub>1-10</sub> acylamino; Q is carbonyl or sulfonyl; and Y<sup>2</sup> is C<sub>1-5</sub> alkylene which may contain a carbon atom substituted with phenyl, substituted phenyl, naphthyl, substituted naphthyl, hydroxyl, carbamoyl, mono(C<sub>1-5</sub> alkyl)amido, or di(C<sub>1-5</sub> alkyl)amido]. Peptidic ligands are provided, which have affinity and specificity for MC<sub>4</sub> receptor.

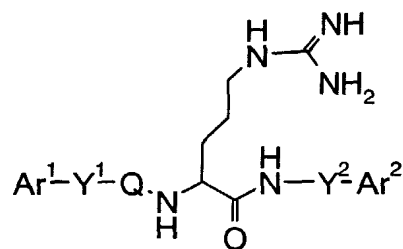
[続葉有]

WO 02/092566 A1



(57) 要約:

式



〔式中、A r<sup>1</sup>及びA r<sup>2</sup>は同一又は異なって、フェニル基、置換フェニル基、ナフチル基、置換ナフチル基、又は窒素、酸素若しくは硫黄原子を一つ以上含むヘテロ芳香環基を示し、Y<sup>1</sup>はC<sub>1-5</sub>アルキレン基、C<sub>2-5</sub>アルケニレン基又は単結合を示し、該C<sub>1-5</sub>アルキレン基はフェニル基、置換フェニル基、ナフチル基、置換ナフチル基、又はC<sub>1-10</sub>アシルアミノ基で置換された炭素原子を含んでもよく、Qはカルボニル基又はスルホニル基を示し、Y<sup>2</sup>はC<sub>1-5</sub>アルキレン基を示し、該C<sub>1-5</sub>アルキレン基はフェニル基、置換フェニル基、ナフチル基、置換ナフチル基、水酸基、カルバモイル基、モノーC<sub>1-5</sub>アルキルアミド基又はジーC<sub>1-5</sub>アルキルアミド基で置換された炭素原子を含んでもよい。〕で表されるアルギニン誘導体又はその医薬上許容される塩。

MC<sub>4</sub>受容体に親和性及び特異性を有するペプチド性リガンドを提供する。

## 明 細 書

## アルギニン誘導体

技術分野

本発明は、MC<sub>4</sub>受容体に対するリガンドである新規アルギニン誘導体に関する。

背景技術

メラノコルチン ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ -MSH、ACTH) は脳内において、それらの前駆体であるPOMCのプロセッシングより生合成され、種々の生理機能に参与していることが報告されている (Nature, 278, 423, 1979)。メラノコルチンはその特異的受容体に結合することによって生理機能を発現するが、現在、メラノコルチン受容体 (MC受容体) はMC<sub>1</sub>~MC<sub>5</sub>まで5つのサイブタイプに分類されている。これらの受容体のうちMC<sub>4</sub>受容体は脳内に特異的に発現しており、脳内に幅広い分布が認められる (J. Biol. Chem., 268, 15174, 1993; Mol. Endocrinol., 8, 1298, 1994)。

最近、MC<sub>4</sub>受容体と食欲及び肥満症との関連が示唆されている。MC<sub>4</sub>及びMC<sub>5</sub>受容体に選択的なペプチド性アゴニスト及びアンタゴニストを用いた動物実験において、絶食マウス及び種々肥満モデルで強力な食欲抑制作用を示すことが報告された (Nature, 385, 165, 1997)。

さらに、MC<sub>4</sub>受容体KOマウスにおいて著しい体重の増加、血中インシュリン量、グルコース量の増加が認められ (Cell, 88, 131, 1997)、MC<sub>4</sub>受容体が摂食行動及び肥満に対して抑制的に働いていることが示唆された。

一方、MC<sub>4</sub>受容体は脳内において摂食行動に深く関与する視床下部以外にも海馬、扁桃体などの辺縁系及びセロトニン神経の起始核である縫線核などにも広く分布が認められる (Mol. Endocrinol., 8, 1298, 1994)。さらに、ACTH及び $\alpha$ -MSHは動物実験において体温調節 (Brain Res., 18, 473, 1987)、血圧 (Am. J. Physiol., 257, R681, 1989)、神経内分泌系 (Life Sci., 25, 1791, 1979)、学習／記憶 (Neurosci. Biobehav. Rev., 4, 9, 1980) 及び覚醒 (Neurosci.

Biobehav. Rev., 4, 9, 1980) に対して作用することが認められ、さらに、不安様症状、視床下部－下垂体－副腎系活性化を引き起こすことが報告されている

(Pharmacol. Biochem. Behav., 36, 631, 1990; Peptides, 17, 171, 1996; *ibid*, 11, 647, 1990; *ibid*, 11, 915, 1990; Pharmacol. Biochem. Behav., 12, 711, 1980)。

しかしながら、ACTH及び $\alpha$ -MSHはサブタイプ非特異的アゴニストであり、メラノコルチン受容体サブタイプとこれらの生理機能との関係は明確にされていない。

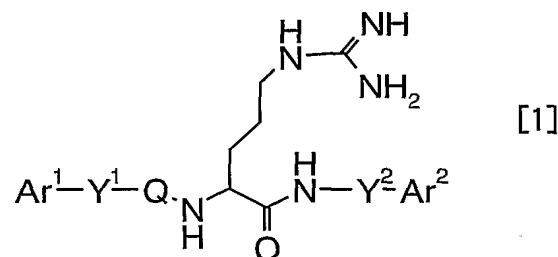
MC<sub>4</sub>受容体に関して、ペプチド性アゴニスト及びアンタゴニストが報告されている (Nature, 385, 165, 1997)。しかし、これらはMC<sub>3</sub>受容体にも親和性を有し、MC<sub>4</sub>受容体に対して選択的リガンドとして使用できない。また、MC<sub>4</sub>受容体に特異的なリガンドは全く報告されていない。従って、MC受容体のうち、脳内に特異的に発現し、脳内に広く分布しているMC<sub>4</sub>受容体を介した生理機能も明確にされていない。

本発明の目的は、MC<sub>4</sub>受容体に親和性及び特異性を有し医薬品として有用なペプチド性リガンドを提供することにある。

### 発明の開示

本発明者らは、アルギニン誘導体について鋭意検討した結果、MC<sub>4</sub>受容体に親和性を有するリガンドであるアルギニン誘導体を見出し、本発明を完成させた。

以下、本発明を説明する。本発明は、下記式[1]



[式中、Ar<sup>1</sup>及びAr<sup>2</sup>は同一又は異なって、フェニル基、置換フェニル基、ナフチル基、置換ナフチル基、又は窒素、酸素若しくは硫黄原子を一つ以上含むヘテロ芳香環基を示し、Y<sup>1</sup>はC<sub>1-5</sub>アルキレン基、C<sub>2-5</sub>アルケニレン基又は単結合を示し、該C<sub>1-5</sub>アルキレン基はフェニル基、置換フェニル基、ナフチル基、置換

ナフチル基、又は $C_{1-10}$ アシルアミノ基で置換された炭素原子を含んでもよく、 $Q$ はカルボニル基又はスルホニル基を示し、 $Y^2$ は $C_{1-5}$ アルキレン基を示し、該 $C_{1-5}$ アルキレン基はフェニル基、置換フェニル基、ナフチル基、置換ナフチル基、水酸基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-5}$ アルキルアミド基又はジ- $C_{1-5}$ アルキルアミド基で置換された炭素原子を含んでもよい。] で表されるアルギニン誘導体又はその医薬上許容される塩である。また、本発明のアルギニン誘導体には立体異性体が存在するが、本発明はそれらも包含する。

本発明において、置換フェニル基とは $C_{1-5}$ アルキル基、 $C_{1-5}$ アルコキシ基、アラルキルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノ- $C_{1-5}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-5}$ アルキルアミノ基、トリフルオロメチル基及びフェニル基から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基であり、例えば2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-プロピルフェニル基、3-プロピルフェニル基、4-プロピルフェニル基、2-シクロペンチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-ビフェニル基などである。

置換ナフチル基とは $C_{1-5}$ アルキル基、 $C_{1-5}$ アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノ- $C_{1-5}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-5}$ アルキルアミノ基、トリフルオロメチル基及びフェニル基から任意に選択された基の1～3個で置換されたナフチル基であり、例えば5-ジメチルアミノナフチル基などである。

窒素、酸素又は硫黄原子を一つ以上含むヘテロ芳香環基とは、窒素、酸素又は硫黄原子を一つ以上含む単環性若しくは2環性芳香族環基のことであり、例えば2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、3-インドリル基、3-ベ

ンゾチエニル基又は4-イミダゾリル基などである。

C<sub>1-10</sub>アシルアミノ基とは炭素原子数1から10個の脂肪族アシル又は芳香族アシル基が置換したアミノ基であり、例えばホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、*t*-ブトキシカルボニルアミノ基などである。

C<sub>1-5</sub>アルキル基とは炭素原子数1から5個の直鎖状、分岐鎖状又は環状のアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、ペンチル基、イソペンチル基、シクロペンチル基、シクロブチルメチル基、1-エチルプロピル基などである。

C<sub>1-5</sub>アルコキシ基とは炭素原子数1から5個の直鎖状、分岐鎖状又は環状のアルコキシ基であり、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、シクロプロピルメトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基などである。

モノ-C<sub>1-5</sub>アルキルアミノ基又はジ-C<sub>1-5</sub>アルキルアミノ基とは前記C<sub>1-5</sub>アルキル基が置換したアミノ基であり、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基などである。

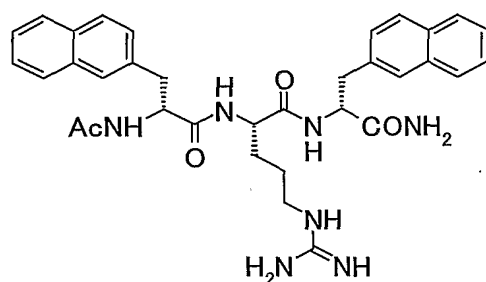
ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

また、医薬上許容される塩とは、鉱酸又は有機酸との塩である。それらは、例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクチオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素

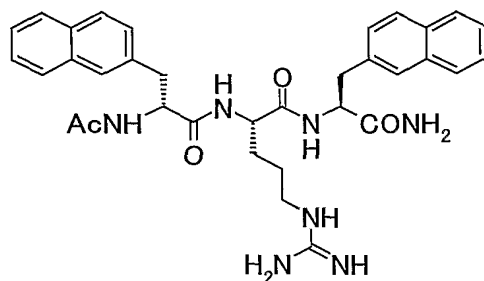
酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

本発明の好ましい化合物は、式〔1〕において $A r^1$ 及び $A r^2$ が同一又は異なっていて、フェニル基、ナフチル基又は3-ベンゾチエニル基であり、 $Y^1$ が $C_{1-2}$ アルキレン基又は1個のアセトアミノ基で置換された $C_{1-2}$ アルキレン基であり、 $Q$ がカルボニル基又はスルホニル基であり、 $Y^2$ が $C_{1-2}$ アルキレン基又は1個のカルバモイル基で置換された $C_{1-2}$ アルキレン基であるアルギニン誘導体又はその医薬上許容される塩である。更に好ましくは、下記に示される化合物a～n又はその医薬上許容される塩である。

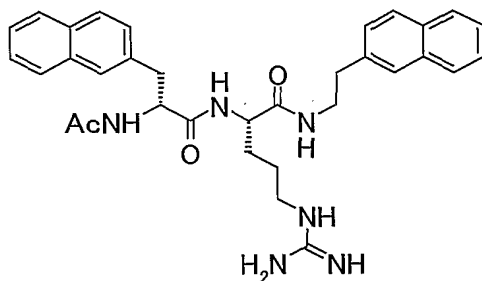
a.  $N^2$ -[N-アセチル-3-(2-ナフチル)-D-アラニル]-L-アルギニル-3-(2-ナフチル)-D-アラニナミド



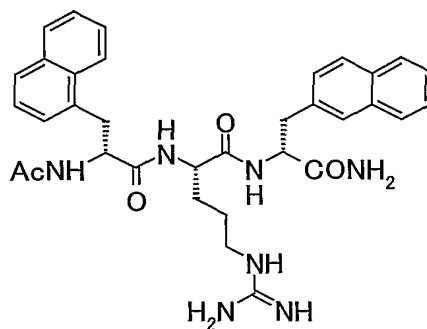
b.  $N^2$ -[N-アセチル-3-(2-ナフチル)-D-アラニル]-L-アルギニル-3-(2-ナフチル)-L-アラニナミド



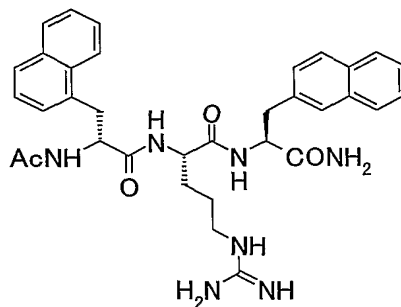
c.  $N^2$ -[N-アセチル-3-(2-ナフチル)-D-アラニル]-N-[2-(2-ナフチル)エチル]-L-アルギニナミド



d.  $N^2$ -[N-アセチル-3-(1-ナフチル)-D-アラニル]-L-アルギ  
ニル-3-(2-ナフチル)-D-アラニナミド

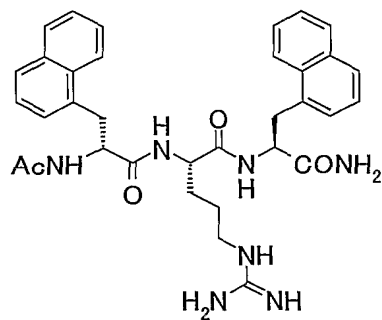


e.  $N^2$ -[N-アセチル-3-(1-ナフチル)-D-アラニル]-L-アルギ  
ニル-3-(2-ナフチル)-L-アラニナミド

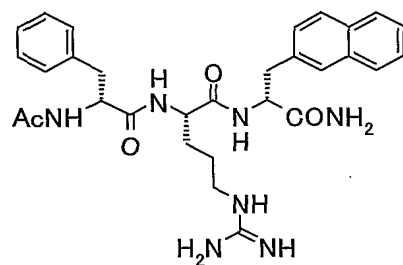


f.  $N^2$ -[N-アセチル-3-(1-ナフチル)-D-アラニル]-L-アルギ  
ニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニナミド

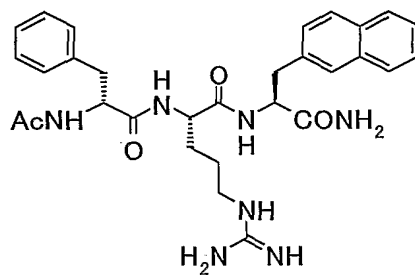




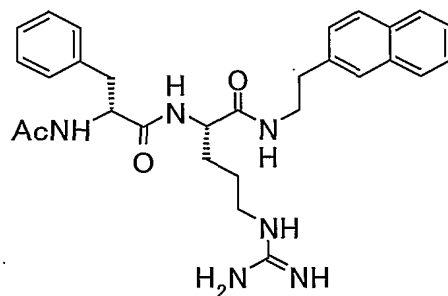
g.  $N^2$ -[N-アセチル-D-フェニルアラニル]-L-アルギニル-3-(2-ナフチル)-D-アラニナミド



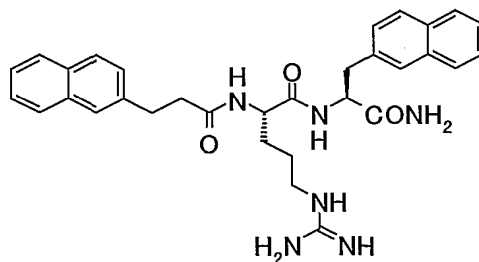
h.  $N^2$ -[N-アセチル-D-フェニルアラニル]-L-アルギニル-3-(2-ナフチル)-L-アラニナミド



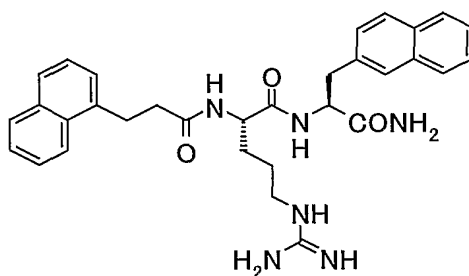
i.  $N^2$ -[N-アセチル-D-フェニルアラニル]-N-[2-(2-ナフチル)エチル]-L-アルギニナミド



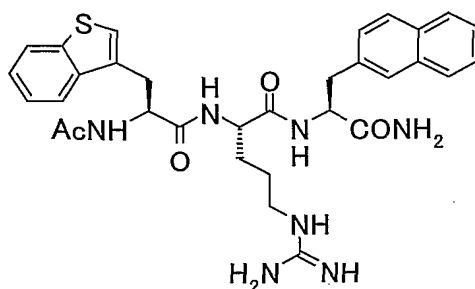
j.  $N^2$ -[3-(2-ナフチル)プロピオニル]-L-アルギニル-3-(2-ナフチル)-L-アラニナミド



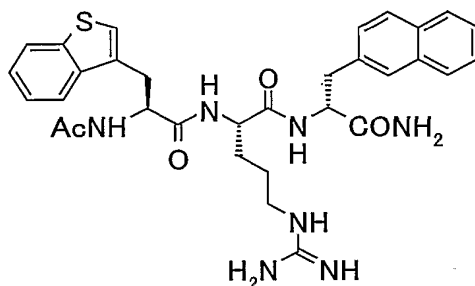
k.  $N^2$ -[3-(1-ナフチル)プロピオニル]-L-アルギニル-3-(2-ナフチル)-L-アラニナミド



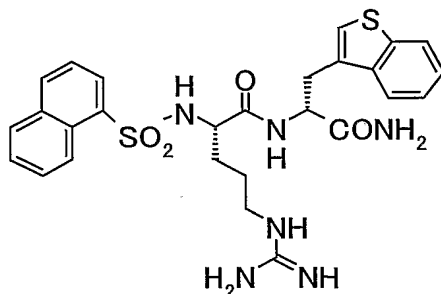
l.  $N^2$ -[N-アセチル-3-(3-ベンゾチエニル)-L-アラニル]-L-アルギニル-3-(2-ナフチル)-L-アラニナミド



m.  $N^2$ -[N-アセチル-3-(3-ベンゾチエニル)-L-アラニル]-L-アルギニル-3-(2-ナフチル)-D-アラニナミド

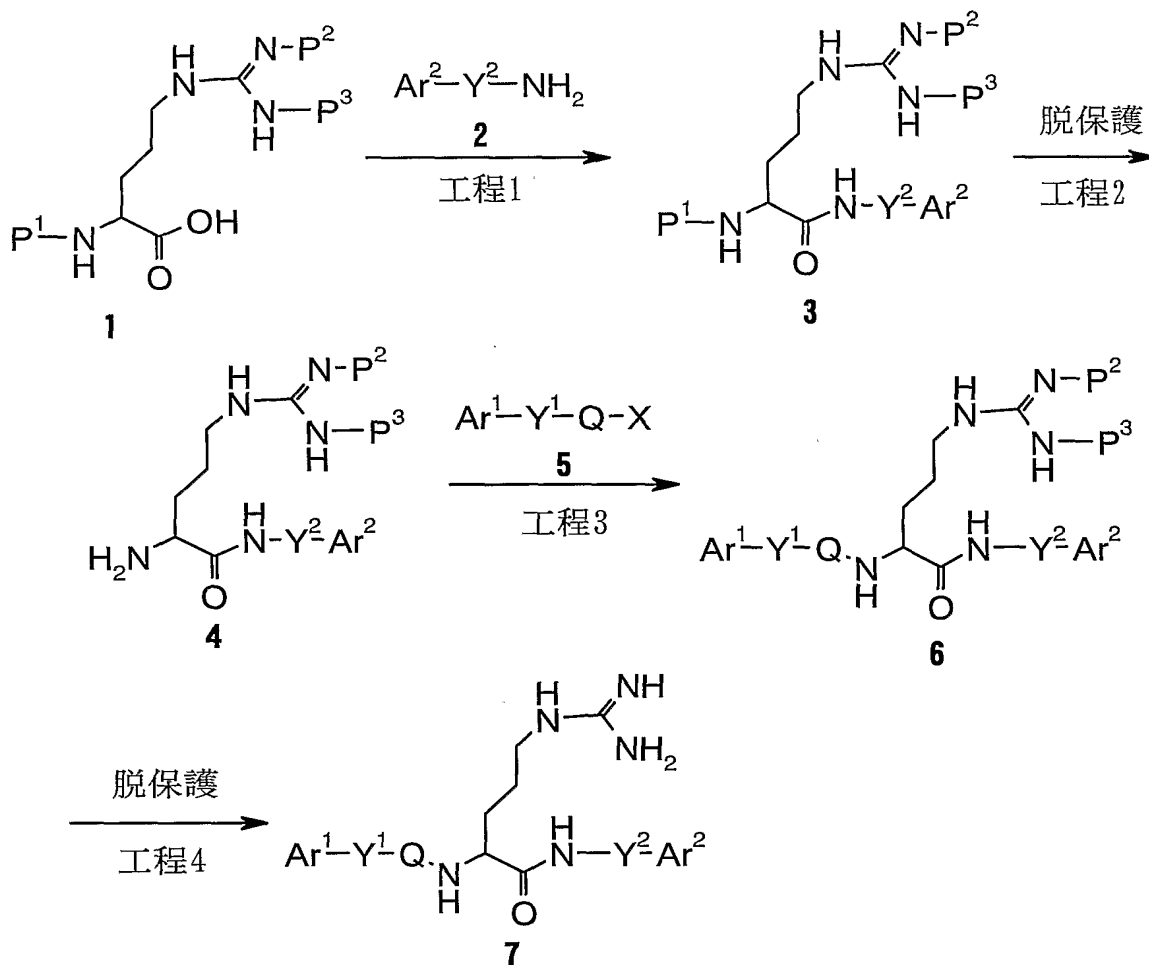


n.  $N^2$ -[1-ナフタレンスルホニル]-L-アルギニル-3-(3-ベンゾチエニル)-D-アラニナミド



式[1]の化合物は、以下の一般的製造法によって製造することができる。(以下の反応式中、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Q$ は前記と同義であり、 $X$ は水酸基、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、 $P^1$ は $t$ -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の一般的なアミノ基の保護基を示し、 $P^2$ 、 $P^3$ は $t$ -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ニトロ基、トシル基又は2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル基等の一般的なグアニジノ基の保護基を示す。)

## [一般的製造法]



## [工程 1]

化合物（１）と化合物（２）を塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中縮合し化合物（３）へ変換することができる。

ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、Ｎ－メチルモルホリンなどの有機アミン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基類を示す。縮合とは、例えば酸クロリド又は酸ブロミド等の酸ハライド経由のアミド化、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等を用いた混合酸無水物経由のアミド化、又は１－（３，３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド、１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル又はカルボニルイミダゾー

ル等の縮合剤を用いたアミド化を示す。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

#### [工程 2]

化合物 (3) に対して酸の存在下又は非存在下不活性溶媒中脱保護を行い、化合物 (4) とすることができる。ここで化合物 (3) の脱保護については、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著に記載の方法を用いることができる。

#### [工程 3]

化合物 (4) と化合物 (5) を塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中縮合し、化合物 (6) へ変換することができる。このとき Y<sup>1</sup> に保護されたアミノ基を含む場合、脱保護後、塩基の存在下又は非存在下不活性溶媒中、アミノ基のアシル化を行うことができる。

ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン又は N-メチルモルホリンなどの有機アミン類、例えば炭酸カリウム又は炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基類を示す。縮合とは、例えば酸クロリド又は酸ブロミド等の酸ハライド経由のアミド化、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等を用いた混合酸無水物経由のアミド化、又は 1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル又はカルボニルイミダゾール等の縮合剤を用いたアミド化を示す。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。保護されたアミノ基とは PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS 著に記載の保護アミノ基のことであり、例えば t-ブトキシカルボニルアミノ基又はベンジ

ルオキシカルボニルアミノ基等である。脱保護とはPROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著に記載の方法によるアミノ基の脱保護を示す。アシル化とは例えば酸クロリド又は酸ブロミド等の酸ハライド経由のアシル化、無水酢酸等の酸無水物を用いたアシル化、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等を用いた混合酸無水物経由のアシル化、又は1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル又はカルボニルイミダゾール等の縮合剤を用いたアシル化を示す。

#### [工程4]

酸の存在下、非存在下不活性溶媒中グアニジノ基の脱保護を行うことで本発明化合物(6)を得ることができる。

ここで化合物グアニジノ基の脱保護は、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著に記載の方法を用いることができる。

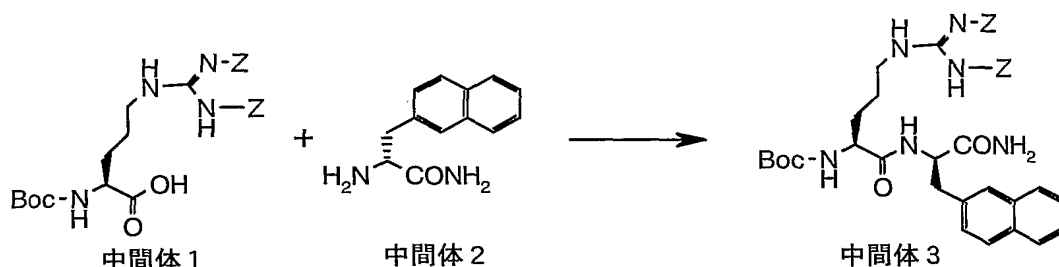
本発明に係る化合物を医薬又はMC<sub>4</sub>受容体に対するリガンドとして用いる場合の投与量は、成人を治療する場合で、1日1~2000mgが好ましく、これを1日1回又は数回に分けて投与することができる。この投与量は、用途、患者の年齢、体重及び症状等によって適宜増減することができる。

本発明に係る化合物は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤、経鼻投与剤などであり、いずれも慣用の製剤技術(例えば、第14改正日本薬局方に規定する方法)によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤(例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)などを用いることができる。

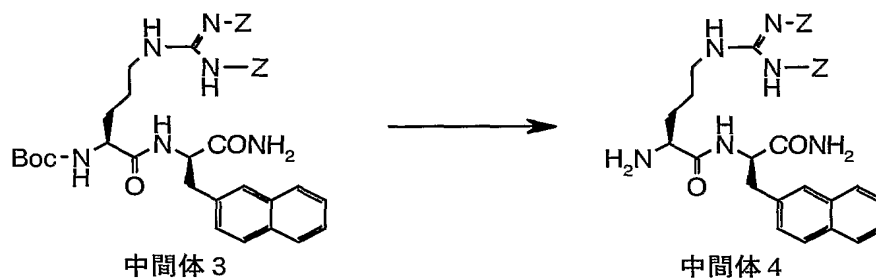
### 発明を実施するための最良の形態

次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。(以下の式中、B o c は *t*-ブチルカルボニル基、Z はベンジルオキシカルボニル基、A c はアセチル基を示す。)

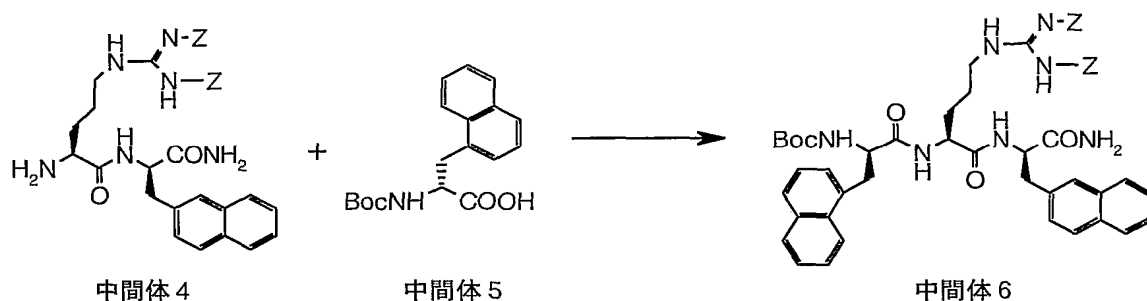
#### 実施例 1 [表 1 中の化合物 224 の合成]



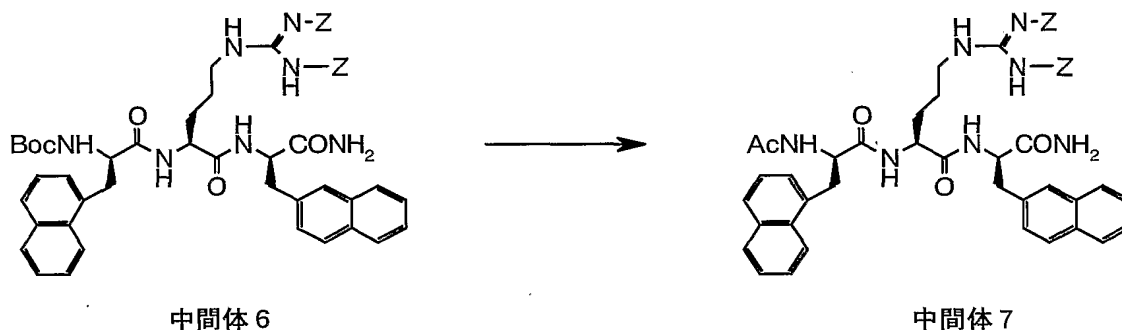
(1) 中間体 1 (2.16 g)、中間体 2 (1.00 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (0.92 g) 及び *N*-メチルモルホリン (0.42 g) をジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、氷冷下 1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.96 g) を加え、ゆっくり室温まで昇温し、3 日間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルと水の混合溶媒に注ぎ、分液後有機層を 5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、乾燥剤を濾別し減圧下濃縮した。得られた結晶を酢酸エチルにて再結晶を行い、中間体 3 (2.27 g) を得た。



(2) (1) で得た中間体 3 (1.50 g) を塩化メチレン (15 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (15 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮し、粗の中間体 4 を得た。この中間体 4 は精製せずに次の反応に用いた。



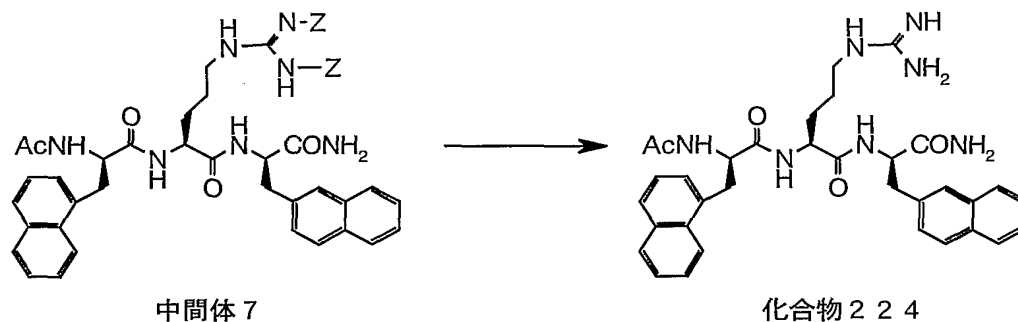
(3) (2) で得た中間体 4 (0.42 g)、中間体 5 (0.24 g) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (0.16 g) をジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解し、氷冷下 1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.16 g) を加え、ゆっくり室温まで昇温し一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルと水の混合溶媒に注ぎ、分液後有機層を 5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、乾燥剤を濾別し減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル中で結晶化し、中間体 6 (0.43 g) を得た。



(4) (3) で得た中間体 6 (0.40 g) を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を加え室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下濃縮した。残渣を塩化メチレン (3 mL) に溶解し、無水酢酸 (48 mg) 及びピリジン (37 mg) の塩化メチレン溶液 (1 mL) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを注ぎ、水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、乾燥剤を濾別し減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル



中で結晶化し、中間体 7 (0.28 g) を得た。



(5) (4) で得た中間体 7 (0.28 g) をメタノール (10 mL) に溶解し、20%水酸化パラジウム-活性炭 (100 mg) を加え、水素雰囲気下 2 日間攪拌した。反応溶液をセライト濾過して固形物を除き、減圧下濃縮した。残渣をメタノール (5 mL) に溶解し、4 M 塩化水素-酢酸エチル溶液 (0.10 mL) を加え減圧下濃縮し、酢酸エチル中固化させ化合物 224 の塩酸塩 (0.18 g) を得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表 1 に示した。

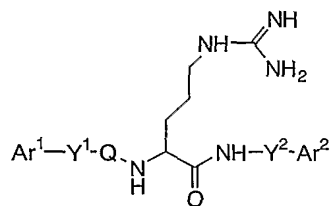


表1

Comp.No	Ar¹-Y¹	Q	Y²-Ar²	(M+1) <sup>++1</sup>
001	form(1)	CO	form(a)	501.3
002	form(1)	CO	form(b)	501.3
003	form(1)	CO	form(c)	515.3
004	form(1)	CO	form(d)	515.3
005	form(1)	CO	form(e)	551.3
006	form(1)	CO	form(f)	551.3
007	form(1)	CO	form(g)	551.3
008	form(1)	CO	form(h)	551.3
009	form(1)	CO	form(i)	502.3
010	form(1)	CO	form(j)	502.3
011	form(1)	CO	form(k)	491.3
012	form(1)	CO	form(l)	491.3
013	form(2)	CO	form(a)	501.3
014	form(2)	CO	form(b)	501.3
015	form(2)	CO	form(c)	515.3
016	form(2)	CO	form(d)	515.3
017	form(2)	CO	form(e)	551.3
018	form(2)	CO	form(f)	551.3
019	form(2)	CO	form(g)	551.3
020	form(2)	CO	form(h)	551.3
021	form(2)	CO	form(i)	502.3
022	form(2)	CO	form(j)	502.3
023	form(2)	CO	form(k)	491.3
024	form(2)	CO	form(l)	491.3
025	form(3)	CO	form(a)	503.3
026	form(3)	CO	form(b)	503.3
027	form(3)	CO	form(c)	517.3
028	form(3)	CO	form(d)	517.3
029	form(3)	CO	form(e)	553.3
030	form(3)	CO	form(f)	553.3
031	form(3)	CO	form(g)	553.3
032	form(3)	CO	form(h)	553.3
033	form(3)	CO	form(i)	504.3
034	form(3)	CO	form(j)	504.3
035	form(3)	CO	form(k)	493.3
036	form(3)	CO	form(l)	493.3
037	form(4)	CO	form(a)	629.4
038	form(4)	CO	form(b)	629.4
039	form(4)	CO	form(c)	643.4

040	form(4)	CO	form(d)	643.4
041	form(4)	CO	form(e)	679.3
042	form(4)	CO	form(f)	679.3
043	form(4)	CO	form(g)	679.3
044	form(4)	CO	form(h)	679.3
045	form(4)	CO	form(i)	630.4
046	form(4)	CO	form(j)	630.4
047	form(4)	CO	form(k)	619.4
048	form(4)	CO	form(l)	619.4
049	form(5)	CO	form(a)	629.4
050	form(5)	CO	form(b)	629.4
051	form(5)	CO	form(c)	643.4
052	form(5)	CO	form(d)	643.4
053	form(5)	CO	form(e)	679.3
054	form(5)	CO	form(f)	679.3
055	form(5)	CO	form(g)	679.3
056	form(5)	CO	form(h)	679.3
057	form(5)	CO	form(i)	630.4
058	form(5)	CO	form(j)	630.4
059	form(5)	CO	form(k)	619.4
060	form(5)	CO	form(l)	619.4
061	form(6)	CO	form(a)	629.4
062	form(6)	CO	form(b)	629.4
063	form(6)	CO	form(c)	643.4
064	form(6)	CO	form(d)	643.4
065	form(6)	CO	form(e)	679.3
066	form(6)	CO	form(f)	679.3
067	form(6)	CO	form(g)	679.3
068	form(6)	CO	form(h)	679.3
069	form(6)	CO	form(i)	630.4
070	form(6)	CO	form(j)	630.4
071	form(6)	CO	form(k)	619.4
072	form(6)	CO	form(l)	619.4
073	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(a)	511.2
074	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(b)	511.2
075	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(c)	525.3
076	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(d)	525.3
077	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(e)	561.3
078	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(f)	561.3
079	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(g)	561.3
080	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(h)	561.3
081	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(i)	512.2
082	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(j)	512.3
083	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(k)	501.2
084	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(l)	501.2

085	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(a)	554.3
086	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(b)	554.3
087	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(c)	568.3
088	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(d)	568.3
089	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(e)	604.3
090	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(f)	604.3
091	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(g)	604.3
092	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(h)	604.3
093	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(i)	555.3
094	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(j)	555.3
095	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(k)	544.3
096	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(l)	544.3
097	form(1)	CO	form(m)	487.2
098	form(1)	CO	form(n)	487.2
099	form(1)	CO	form(o)	502.3
100	form(1)	CO	form(p)	502.3
101	form(1)	CO	form(q)	502.3
102	form(1)	CO	form(r)	557.2
103	form(1)	CO	form(s)	577.2
104	form(1)	CO	form(t)	577.2
105	form(2)	CO	form(m)	487.2
106	form(2)	CO	form(n)	487.3
107	form(2)	CO	form(o)	502.3
108	form(2)	CO	form(p)	502.3
109	form(2)	CO	form(q)	502.3
110	form(2)	CO	form(r)	557.2
111	form(2)	CO	form(s)	577.2
112	form(2)	CO	form(t)	577.2
113	form(3)	CO	form(m)	489.3
114	form(3)	CO	form(n)	489.3
115	form(3)	CO	form(o)	504.3
116	form(3)	CO	form(p)	504.3
117	form(3)	CO	form(q)	504.3
118	form(3)	CO	form(r)	559.2
119	form(3)	CO	form(s)	579.3
120	form(3)	CO	form(t)	579.3
121	form(4)	CO	form(m)	615.3
122	form(4)	CO	form(n)	615.3
123	form(4)	CO	form(o)	630.4
124	form(4)	CO	form(p)	630.3
125	form(4)	CO	form(q)	630.3
126	form(4)	CO	form(r)	685.3
127	form(4)	CO	form(s)	705.3
128	form(4)	CO	form(t)	705.3
129	form(5)	CO	form(m)	615.3

130	form(5)	CO	form(n)	615.3
131	form(5)	CO	form(o)	630.3
132	form(5)	CO	form(p)	630.3
133	form(5)	CO	form(q)	630.4
134	form(5)	CO	form(r)	685.2
135	form(5)	CO	form(s)	705.3
136	form(5)	CO	form(t)	705.3
137	form(6)	CO	form(m)	615.3
138	form(6)	CO	form(n)	615.3
139	form(6)	CO	form(o)	630.3
140	form(6)	CO	form(p)	630.3
141	form(6)	CO	form(q)	630.3
142	form(6)	CO	form(r)	685.2
143	form(6)	CO	form(s)	705.3
144	form(6)	CO	form(t)	705.3
145	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(m)	497.2
146	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(n)	497.2
147	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(p)	512.2
148	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(r)	567.1
149	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(s)	587.2
150	form(7)	SO <sub>2</sub>	form(t)	587.2
151	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(m)	540.3
152	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(n)	540.3
153	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(p)	555.2
154	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(r)	610.2
155	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(s)	630.3
156	form(8)	SO <sub>2</sub>	form(t)	630.3
157	form(9)	CO	form(a)	510.3
158	form(9)	CO	form(b)	510.3
159	form(9)	CO	form(c)	524.3
160	form(9)	CO	form(d)	524.3
161	form(9)	CO	form(e)	560.3
162	form(9)	CO	form(f)	560.3
163	form(9)	CO	form(g)	560.3
164	form(9)	CO	form(h)	560.3
165	form(9)	CO	form(i)	511.3
166	form(9)	CO	form(j)	511.3
167	form(9)	CO	form(k)	500.3
168	form(9)	CO	form(l)	500.3
169	form(10)	CO	form(a)	510.3
170	form(10)	CO	form(b)	510.3
171	form(10)	CO	form(c)	524.3
172	form(10)	CO	form(d)	524.3
173	form(10)	CO	form(e)	560.3
174	form(10)	CO	form(f)	560.3

175	form(10)	CO	form(g)	560.3
176	form(10)	CO	form(h)	560.3
177	form(10)	CO	form(i)	511.3
178	form(10)	CO	form(j)	511.3
179	form(10)	CO	form(k)	500.3
180	form(10)	CO	form(l)	500.3
181	form(11)	CO	form(a)	524.3
182	form(11)	CO	form(b)	524.3
183	form(11)	CO	form(c)	538.3
184	form(11)	CO	form(d)	538.3
185	form(11)	CO	form(e)	574.3
186	form(11)	CO	form(f)	574.3
187	form(11)	CO	form(g)	574.3
188	form(11)	CO	form(h)	574.3
189	form(11)	CO	form(i)	525.3
190	form(11)	CO	form(j)	525.3
191	form(11)	CO	form(k)	514.3
192	form(11)	CO	form(l)	514.3
193	form(12)	CO	form(a)	524.3
194	form(12)	CO	form(b)	524.3
195	form(12)	CO	form(c)	538.3
196	form(12)	CO	form(d)	538.3
197	form(12)	CO	form(e)	574.3
198	form(12)	CO	form(f)	574.3
199	form(12)	CO	form(g)	574.3
200	form(12)	CO	form(h)	574.3
201	form(12)	CO	form(i)	525.3
202	form(12)	CO	form(j)	525.3
203	form(12)	CO	form(k)	514.3
204	form(12)	CO	form(l)	514.3
205	form(13)	CO	form(a)	560.3
206	form(13)	CO	form(b)	560.3
207	form(13)	CO	form(c)	574.3
208	form(13)	CO	form(d)	574.3
209	form(13)	CO	form(e)	610.3
210	form(13)	CO	form(f)	610.3
211	form(13)	CO	form(g)	610.3
212	form(13)	CO	form(h)	610.3
213	form(13)	CO	form(i)	561.3
214	form(13)	CO	form(j)	561.3
215	form(13)	CO	form(k)	550.3
216	form(13)	CO	form(l)	550.3
217	form(14)	CO	form(a)	560.3
218	form(14)	CO	form(b)	560.3
219	form(14)	CO	form(c)	574.3
220	form(14)	CO	form(d)	574.3
221	form(14)	CO	form(e)	610.3

222	form(14)	CO	form(f)	610.3
223	form(14)	CO	form(g)	610.3
224	form(14)	CO	form(h)	610.3
225	form(14)	CO	form(i)	561.3
226	form(14)	CO	form(j)	561.3
227	form(14)	CO	form(k)	550.3
228	form(14)	CO	form(l)	550.3
229	form(15)	CO	form(a)	560.3
230	form(15)	CO	form(b)	560.3
231	form(15)	CO	form(c)	574.3
232	form(15)	CO	form(d)	574.3
233	form(15)	CO	form(e)	610.3
234	form(15)	CO	form(f)	610.3
235	form(15)	CO	form(g)	610.3
236	form(15)	CO	form(h)	610.3
237	form(15)	CO	form(i)	561.3
238	form(15)	CO	form(j)	561.3
239	form(15)	CO	form(k)	550.3
240	form(15)	CO	form(l)	550.3
241	form(16)	CO	form(a)	560.3
242	form(16)	CO	form(b)	560.3
243	form(16)	CO	form(c)	574.3
244	form(16)	CO	form(d)	574.3
245	form(16)	CO	form(e)	610.3
246	form(16)	CO	form(f)	610.3
247	form(16)	CO	form(g)	610.3
248	form(16)	CO	form(h)	610.3
249	form(16)	CO	form(i)	561.3
250	form(16)	CO	form(j)	561.3
251	form(16)	CO	form(k)	550.3
252	form(16)	CO	form(l)	550.3
253	form(9)	CO	form(m)	496.3
254	form(9)	CO	form(n)	496.3
255	form(9)	CO	form(o)	511.3
256	form(9)	CO	form(p)	511.3
257	form(9)	CO	form(q)	511.3
258	form(9)	CO	form(r)	566.2
259	form(9)	CO	form(s)	586.3
260	form(9)	CO	form(t)	586.3
261	form(10)	CO	form(m)	496.3
262	form(10)	CO	form(n)	496.3
263	form(10)	CO	form(o)	511.3
264	form(10)	CO	form(p)	511.3
265	form(10)	CO	form(q)	511.3
266	form(10)	CO	form(r)	566.2
267	form(10)	CO	form(s)	586.3
268	form(10)	CO	form(t)	586.3

269	form(11)	CO	form(m)	510.3
270	form(11)	CO	form(n)	510.3
271	form(11)	CO	form(o)	525.3
272	form(11)	CO	form(p)	525.3
273	form(11)	CO	form(q)	525.3
274	form(11)	CO	form(r)	580.2
275	form(11)	CO	form(s)	600.3
276	form(11)	CO	form(t)	600.3
277	form(12)	CO	form(m)	510.3
278	form(12)	CO	form(n)	510.3
279	form(12)	CO	form(o)	525.3
280	form(12)	CO	form(p)	525.3
281	form(12)	CO	form(q)	525.3
282	form(12)	CO	form(r)	580.2
283	form(12)	CO	form(s)	600.3
284	form(12)	CO	form(t)	600.3
285	form(13)	CO	form(m)	546.3
286	form(13)	CO	form(n)	546.3
287	form(13)	CO	form(o)	561.3
288	form(13)	CO	form(p)	561.3
289	form(13)	CO	form(q)	561.3
290	form(13)	CO	form(r)	616.3
291	form(13)	CO	form(s)	636.4
292	form(13)	CO	form(t)	636.4
293	form(14)	CO	form(m)	546.3
294	form(14)	CO	form(n)	546.3
295	form(14)	CO	form(o)	561.3
296	form(14)	CO	form(p)	561.3
297	form(14)	CO	form(q)	561.3
298	form(14)	CO	form(r)	616.3
299	form(14)	CO	form(s)	616.4
300	form(14)	CO	form(t)	636.4
301	form(15)	CO	form(m)	546.3
302	form(15)	CO	form(n)	546.3
303	form(15)	CO	form(o)	561.2
304	form(15)	CO	form(p)	561.3
305	form(15)	CO	form(q)	561.3
306	form(15)	CO	form(r)	616.3
307	form(15)	CO	form(s)	636.4
308	form(15)	CO	form(t)	636.4
309	form(16)	CO	form(m)	546.3
310	form(16)	CO	form(n)	546.3
311	form(16)	CO	form(o)	561.3
312	form(16)	CO	form(p)	561.3
313	form(16)	CO	form(q)	561.3
314	form(16)	CO	form(r)	616.3
315	form(16)	CO	form(s)	636.4



316	form(16)	CO	form(t)	636.4
317	form(17)	CO	form(a)	511.3
318	form(17)	CO	form(b)	511.3
319	form(17)	CO	form(c)	525.3
320	form(17)	CO	form(d)	525.3
321	form(17)	CO	form(e)	561.3
322	form(17)	CO	form(f)	561.3
323	form(17)	CO	form(g)	561.3
324	form(17)	CO	form(h)	561.3
325	form(17)	CO	form(i)	512.3
326	form(17)	CO	form(j)	512.3
327	form(17)	CO	form(k)	501.3
328	form(17)	CO	form(l)	501.3
329	form(18)	CO	form(a)	511.3
330	form(18)	CO	form(b)	511.3
331	form(18)	CO	form(c)	525.3
332	form(18)	CO	form(d)	525.3
333	form(18)	CO	form(e)	561.3
334	form(18)	CO	form(f)	561.3
335	form(18)	CO	form(g)	561.3
336	form(18)	CO	form(h)	561.3
337	form(18)	CO	form(i)	512.3
338	form(18)	CO	form(j)	512.3
339	form(18)	CO	form(k)	501.3
340	form(18)	CO	form(l)	501.3
341	form(19)	CO	form(a)	500.3
342	form(19)	CO	form(b)	500.3
343	form(19)	CO	form(c)	514.3
344	form(19)	CO	form(d)	514.3
345	form(19)	CO	form(e)	550.3
346	form(19)	CO	form(f)	550.3
347	form(19)	CO	form(g)	550.3
348	form(19)	CO	form(h)	550.3
349	form(19)	CO	form(i)	501.3
350	form(19)	CO	form(j)	501.3
351	form(19)	CO	form(k)	490.3
352	form(19)	CO	form(l)	490.3
353	form(20)	CO	form(a)	500.3
354	form(20)	CO	form(b)	500.3
355	form(20)	CO	form(c)	514.3
356	form(20)	CO	form(d)	514.3
357	form(20)	CO	form(e)	550.3
358	form(20)	CO	form(f)	550.3
359	form(20)	CO	form(g)	550.3
360	form(20)	CO	form(h)	550.3
361	form(20)	CO	form(i)	501.3
362	form(20)	CO	form(j)	501.3

363	form(20)	CO	form(k)	490.3
364	form(20)	CO	form(l)	490.3
365	form(21)	CO	form(a)	496.3
366	form(21)	CO	form(b)	496.3
367	form(21)	CO	form(c)	510.3
368	form(21)	CO	form(d)	510.3
369	form(21)	CO	form(e)	546.3
370	form(21)	CO	form(f)	546.3
371	form(21)	CO	form(g)	546.3
372	form(21)	CO	form(h)	546.3
373	form(21)	CO	form(i)	497.3
374	form(21)	CO	form(j)	497.3
375	form(21)	CO	form(k)	486.3
376	form(21)	CO	form(l)	486.3
377	form(22)	CO	form(a)	496.3
378	form(22)	CO	form(b)	496.3
379	form(22)	CO	form(c)	510.3
380	form(22)	CO	form(d)	510.3
381	form(22)	CO	form(e)	546.3
382	form(22)	CO	form(f)	546.3
383	form(22)	CO	form(g)	546.3
384	form(22)	CO	form(h)	546.3
385	form(22)	CO	form(i)	497.3
386	form(22)	CO	form(j)	497.3
387	form(22)	CO	form(k)	486.3
388	form(22)	CO	form(l)	486.3
389	form(23)	CO	form(a)	511.3
390	form(23)	CO	form(b)	511.3
391	form(23)	CO	form(c)	525.3
392	form(23)	CO	form(d)	525.3
393	form(23)	CO	form(e)	561.3
394	form(23)	CO	form(f)	561.3
395	form(23)	CO	form(g)	561.3
396	form(23)	CO	form(h)	561.3
397	form(23)	CO	form(i)	512.3
398	form(23)	CO	form(j)	512.3
399	form(23)	CO	form(k)	501.3
400	form(23)	CO	form(l)	501.3
401	form(24)	CO	form(a)	511.3
402	form(24)	CO	form(b)	511.3
403	form(24)	CO	form(c)	525.3
404	form(24)	CO	form(d)	525.3
405	form(24)	CO	form(e)	561.3
406	form(24)	CO	form(f)	561.3
407	form(24)	CO	form(g)	561.3
408	form(24)	CO	form(h)	561.3
409	form(24)	CO	form(i)	512.3

410	form(24)	CO	form(j)	512.3
411	form(24)	CO	form(k)	501.3
412	form(24)	CO	form(l)	501.3
413	form(17)	CO	form(m)	497.3
414	form(17)	CO	form(n)	497.3
415	form(17)	CO	form(o)	512.3
416	form(17)	CO	form(p)	512.3
417	form(17)	CO	form(q)	512.3
418	form(17)	CO	form(r)	567.2
419	form(17)	CO	form(s)	587.3
420	form(17)	CO	form(t)	587.3
421	form(18)	CO	form(m)	497.3
422	form(18)	CO	form(n)	497.3
423	form(18)	CO	form(o)	512.3
424	form(18)	CO	form(p)	512.3
425	form(18)	CO	form(q)	512.3
426	form(18)	CO	form(r)	567.2
427	form(18)	CO	form(s)	587.3
428	form(18)	CO	form(t)	587.3
429	form(19)	CO	form(m)	486.3
430	form(19)	CO	form(n)	486.3
431	form(19)	CO	form(o)	501.3
432	form(19)	CO	form(p)	501.3
433	form(19)	CO	form(q)	501.3
434	form(19)	CO	form(r)	556.2
435	form(19)	CO	form(s)	576.3
436	form(19)	CO	form(t)	576.3
437	form(20)	CO	form(m)	486.3
438	form(20)	CO	form(n)	486.3
439	form(20)	CO	form(o)	501.3
440	form(20)	CO	form(p)	501.3
441	form(20)	CO	form(q)	501.3
442	form(20)	CO	form(r)	556.2
443	form(20)	CO	form(s)	576.3
444	form(20)	CO	form(t)	576.3
445	form(21)	CO	form(m)	482.2
446	form(21)	CO	form(n)	482.2
447	form(21)	CO	form(o)	497.3
448	form(21)	CO	form(p)	497.3
449	form(21)	CO	form(q)	497.3
450	form(21)	CO	form(r)	552.2
451	form(21)	CO	form(s)	572.3
452	form(21)	CO	form(t)	572.3
453	form(22)	CO	form(m)	482.3
454	form(22)	CO	form(n)	482.3
455	form(22)	CO	form(o)	497.3
456	form(22)	CO	form(p)	497.3

457	form(22)	CO	form(q)	497.3
458	form(22)	CO	form(r)	552.2
459	form(22)	CO	form(s)	572.3
460	form(22)	CO	form(t)	572.3
461	form(23)	CO	form(m)	497.3
462	form(23)	CO	form(n)	497.3
463	form(23)	CO	form(o)	512.3
464	form(23)	CO	form(p)	512.3
465	form(23)	CO	form(q)	512.3
466	form(23)	CO	form(r)	567.2
467	form(23)	CO	form(s)	587.3
468	form(23)	CO	form(t)	587.3
469	form(24)	CO	form(m)	497.3
470	form(24)	CO	form(n)	497.3
471	form(24)	CO	form(o)	512.3
472	form(24)	CO	form(p)	512.3
473	form(24)	CO	form(q)	512.4
474	form(24)	CO	form(r)	567.2
475	form(24)	CO	form(s)	587.3
476	form(24)	CO	form(t)	587.3
477	form(25)	CO	form(a)	511.3
478	form(25)	CO	form(b)	511.3
479	form(25)	CO	form(c)	525.3
480	form(25)	CO	form(d)	525.3
481	form(25)	CO	form(e)	561.3
482	form(25)	CO	form(f)	561.3
483	form(25)	CO	form(g)	561.3
484	form(25)	CO	form(h)	561.3
485	form(25)	CO	form(i)	512.3
486	form(25)	CO	form(j)	512.3
487	form(25)	CO	form(k)	501.3
488	form(25)	CO	form(l)	501.3
489	form(26)	CO	form(a)	566.2
490	form(26)	CO	form(b)	566.2
491	form(26)	CO	form(c)	580.2
492	form(26)	CO	form(d)	580.2
493	form(26)	CO	form(e)	616.3
494	form(26)	CO	form(f)	616.3
495	form(26)	CO	form(g)	616.3
496	form(26)	CO	form(h)	616.3
497	form(26)	CO	form(i)	567.2
498	form(26)	CO	form(j)	567.2
499	form(26)	CO	form(k)	556.2
500	form(26)	CO	form(l)	556.2
501	form(27)	CO	form(a)	586.3
502	form(27)	CO	form(b)	586.3
503	form(27)	CO	form(c)	600.3

504	form(27)	CO	form(d)	600.3
505	form(27)	CO	form(e)	636.4
506	form(27)	CO	form(f)	636.4
507	form(27)	CO	form(g)	636.4
508	form(27)	CO	form(h)	636.4
509	form(27)	CO	form(i)	587.3
510	form(27)	CO	form(j)	587.3
511	form(27)	CO	form(k)	576.3
512	form(27)	CO	form(l)	576.3
513	form(28)	CO	form(a)	586.3
514	form(28)	CO	form(b)	586.3
515	form(28)	CO	form(c)	600.3
516	form(28)	CO	form(d)	600.3
517	form(28)	CO	form(e)	636.4
518	form(28)	CO	form(f)	636.4
519	form(28)	CO	form(g)	636.3
520	form(28)	CO	form(h)	636.4
521	form(28)	CO	form(i)	587.3
522	form(28)	CO	form(j)	587.3
523	form(28)	CO	form(k)	576.2
524	form(28)	CO	form(l)	576.3
525	form(25)	CO	form(m)	497.3
526	form(25)	CO	form(n)	497.3
527	form(25)	CO	form(o)	512.3
528	form(25)	CO	form(p)	512.3
529	form(25)	CO	form(q)	512.3
530	form(25)	CO	form(r)	567.2
531	form(25)	CO	form(s)	587.3
532	form(25)	CO	form(t)	587.3
533	form(26)	CO	form(m)	552.2
534	form(26)	CO	form(n)	552.2
535	form(26)	CO	form(p)	567.2
536	form(26)	CO	form(q)	567.2
537	form(26)	CO	form(r)	622.2
538	form(26)	CO	form(s)	642.3
539	form(26)	CO	form(t)	642.3
540	form(27)	CO	form(m)	572.3
541	form(27)	CO	form(n)	572.3
542	form(27)	CO	form(o)	587.2
543	form(27)	CO	form(p)	587.3
544	form(27)	CO	form(q)	587.3
545	form(27)	CO	form(r)	642.3
546	form(27)	CO	form(s)	662.3
547	form(27)	CO	form(t)	662.3
548	form(28)	CO	form(m)	572.2
549	form(28)	CO	form(n)	572.2
550	form(28)	CO	form(o)	587.3

551	form(28)	CO	form(p)	587.3
552	form(28)	CO	form(q)	587.3
553	form(28)	CO	form(r)	642.3
554	form(28)	CO	form(s)	662.3
555	form(28)	CO	form(t)	662.3
556	form(29)	CO	form(u)	*2
557	form(29)	CO	form(w)	*3
558	form(29)	CO	form(x)	*4
559	form(4)	CO	form(u)	*5

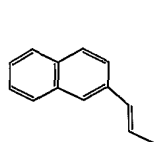
\*1:ESIMS(Pos)

\*2:HRMS(FAB) calcd for  $C_{31}H_{35}N_7O_3$  554.2880, found 554.2908

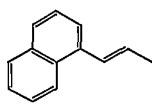
\*3:HRMS(FAB) calcd for  $C_{33}H_{39}N_7O_3$  582.3193, found 582.3195

\*4:HRMS(FAB) calcd for  $C_{31}H_{36}N_6O_3$  541.2927, found 541.2955

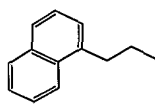
\*5:HRMS(FAB) calcd for  $C_{40}H_{41}N_7O_3$  668.3350, found 668.3358

$\text{Ar}^1\text{-Y}^1$ 

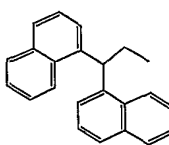
form(1)



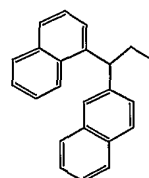
form(2)



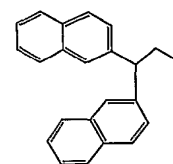
form(3)



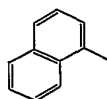
form(4)



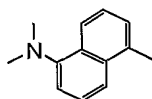
form(5)



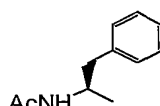
form(6)



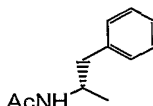
form(7)



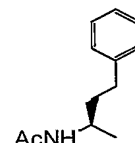
form(8)



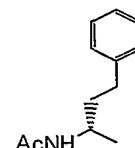
form(9)



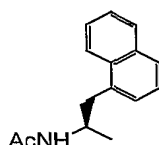
form(10)



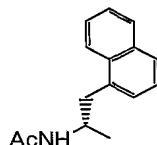
form(11)



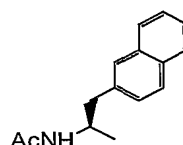
form(12)



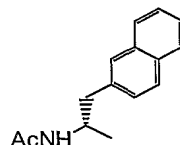
form(13)



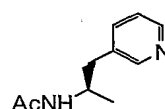
form(14)



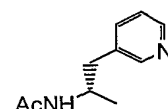
form(15)



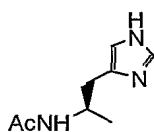
form(16)



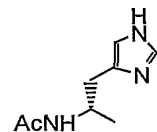
form(17)



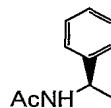
form(18)



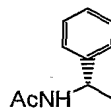
form(19)



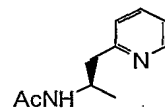
form(20)



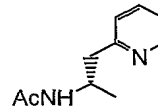
form(21)



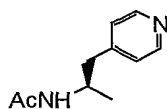
form(22)



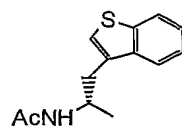
form(23)



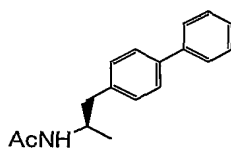
form(24)



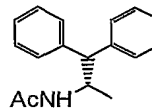
form(25)



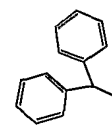
form(26)



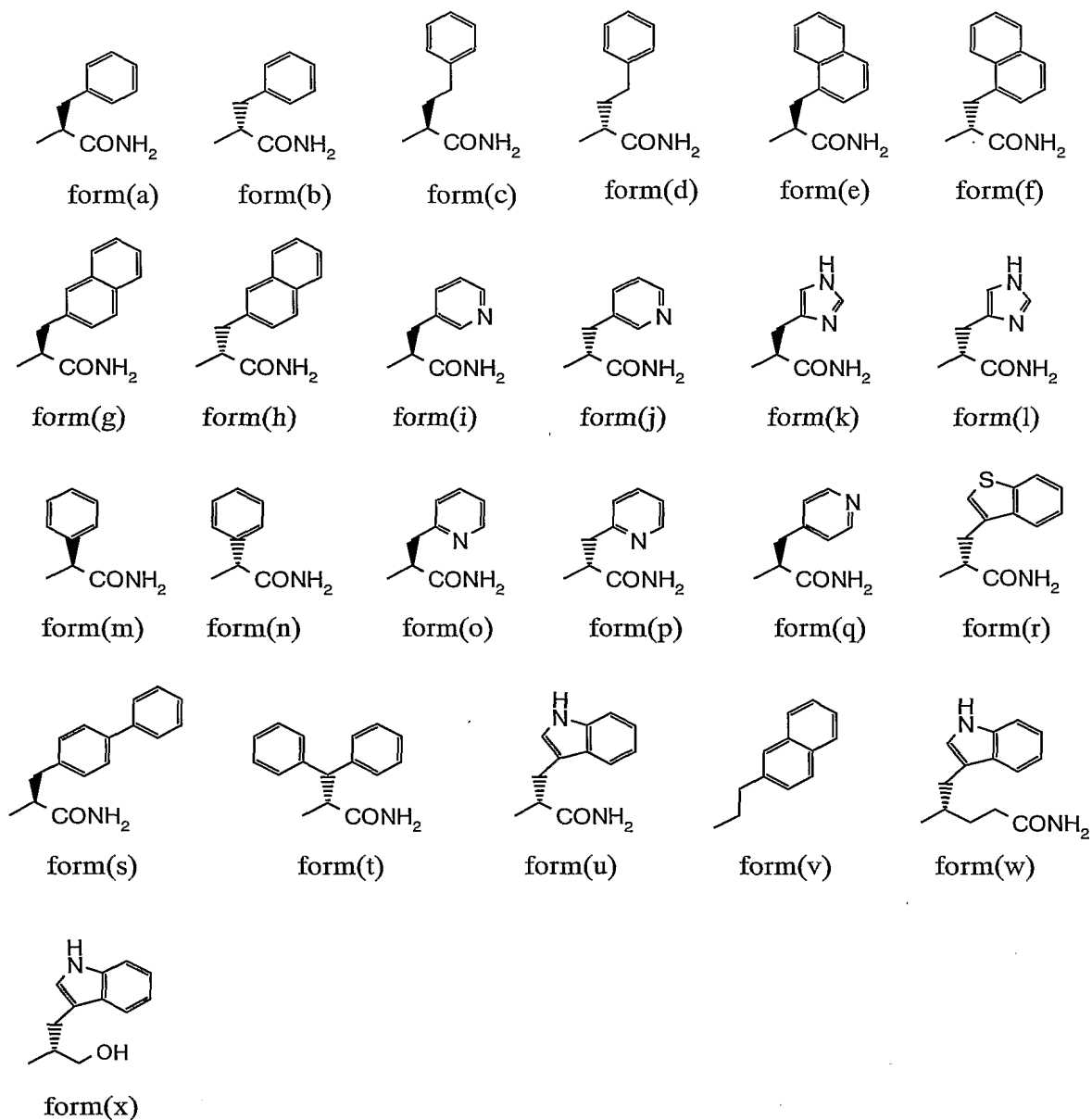
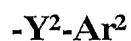
form(27)



form(28)



form(29)



#### 試験例 [MC<sub>4</sub>受容体結合実験]

MC<sub>4</sub>受容体結合実験はPharmacology & Toxicology, 79, 161-165, 1996に掲載された方法に従って行った。ヒトMC<sub>4</sub>受容体をHEK-293細胞に発現させたヒトMC<sub>4</sub>受容体発現細胞膜はバイオリンクス社より購入した。細胞膜を2 mMエチレンジアミン四酢酸、10 mM塩化カルシウム及び100 μMフェニルメチルス



ルフォニルフルオリドを含む50 mMトリス塩酸緩衝液(pH 7.4)でホモジナイズした。ホモジネートを48,000×gで20分間、4℃にて遠心分離した。遠心分離により得られた沈査を同緩衝液で再ホモジナイズし、ホモジネートを48,000×gで20分間、4℃にて遠心分離した。この操作を2度繰り返した。沈査をタンパク質濃度100 µg/mlとなるように2 mMエチレンジアミン四酢酸、10 mM塩化カルシウム、100 µMフェニルメチルスルフォニルフルオリド及び0.1%ウシ血清アルブミンを含む50 mMトリス塩酸緩衝液(pH 7.4)に懸濁し、粗膜標品として結合実験に用いた。粗膜標品(0.25 ml、25 µg タンパク)を $[^{125}\text{I}] \text{Nle}^4\text{-D-Phe}^7\text{-}\alpha\text{-MSH}$ (最終濃度 0.2 nM)と25℃で120分間反応させた。反応終了後、反応液をレセプター結合実験用セルハーバスターを用い、0.5%ウシ血清を含む50 mMトリス塩酸緩衝液(pH 7.4)に2時間浸したGF/Cガラス繊維濾紙上に吸引濾過した。濾紙上の放射活性をγカウンターにて測定した。1 µMの $\text{Nle}^4\text{-D-Phe}^7\text{-}\alpha\text{-MSH}$ 存在下における結合量を非特異的結合とし、1 µMの $\text{Nle}^4\text{-D-Phe}^7\text{-}\alpha\text{-MSH}$ 非存在下の結合である総結合から非特異的結合を差し引いたものを特異的結合とした。被検薬は100% DMSO溶液に溶解し、 $[^{125}\text{I}] \text{Nle}^4\text{-D-Phe}^7\text{-}\alpha\text{-MSH}$ と同時に膜標品に添加した。 $10^{-9}\sim 10^{-5}$ 濃度での抑制曲線から $\text{IC}_{50}$ 値を算出した。

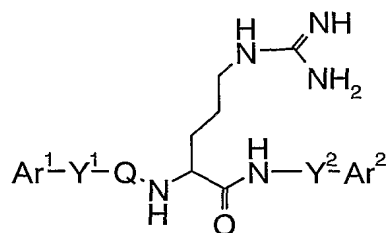
その結果、例えば化合物224の $\text{IC}_{50}$ 値は690 nMであった。

#### 産業上の利用可能性

式[1]で表される化合物又はその医薬上許容される塩は、 $\text{MC}_4$ 受容体に親和性及び特異性を有しペプチド性リガンドとして有用で医薬品として使用することができる。

## 請求の範囲

## 1. 式



〔式中、 $Ar^1$ 及び $Ar^2$ は同一又は異なって、フェニル基、置換フェニル基、ナフチル基、置換ナフチル基、又は窒素、酸素若しくは硫黄原子を一つ以上含むヘテロ芳香環基を示し、 $Y^1$ は $C_{1-5}$ アルキレン基、 $C_{2-5}$ アルケニレン基又は単結合を示し、該 $C_{1-5}$ アルキレン基はフェニル基、置換フェニル基、ナフチル基、置換ナフチル基、又は $C_{1-10}$ アシルアミノ基で置換された炭素原子を含んでもよく、 $Q$ はカルボニル基又はスルホニル基を示し、 $Y^2$ は $C_{1-5}$ アルキレン基を示し、該 $C_{1-5}$ アルキレン基はフェニル基、置換フェニル基、ナフチル基、置換ナフチル基、水酸基、カルバモイル基、モノー $C_{1-5}$ アルキルアミド基又はジー $C_{1-5}$ アルキルアミド基で置換された炭素原子を含んでもよい。〕で表されるアルギニン誘導体又はその医薬上許容される塩。

2. 置換フェニル基が $C_{1-5}$ アルキル基、 $C_{1-5}$ アルコキシ基、アラルキルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノー $C_{1-5}$ アルキルアミノ基、ジー $C_{1-5}$ アルキルアミノ基、トリフルオロメチル基及びフェニル基から任意に選択された基の1～3個で置換されたフェニル基であり、置換ナフチル基が $C_{1-5}$ アルキル基、 $C_{1-5}$ アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノー $C_{1-5}$ アルキルアミノ基、ジー $C_{1-5}$ アルキルアミノ基、トリフルオロメチル基及びフェニル基から任意に選択された基の1～3個で置換されたナフチル基であり、ヘテロ芳香環基が窒素、酸素又は硫黄原子を一つ以上含む単環性若しくは2環性芳香族環基である請求の範囲第1項記載のアルギニン誘導体又はその医薬上許容される塩。

3.  $Ar^1$ 及び $Ar^2$ が同一又は異なって、フェニル基、ナフチル基又は3-ベンゾチエニル基であり、 $Y^1$ が $C_{1-2}$ アルキレン基又は1個のアセトアミノ基で置換された $C_{1-2}$ アルキレン基であり、 $Q$ がカルボニル基又はスルホニル基であり、 $Y^2$ が $C_{1-2}$ アルキレン基又は1個のカルバモイル基で置換された $C_{1-2}$ アルキレン基である請求の範囲第1項記載のアルギニン誘導体又はその医薬上許容される塩。

4. 下記a～nから選択される請求の範囲第1項記載のアルギニン誘導体又はその医薬上許容される塩。

a.  $N^2$ -[N-アセチル-3-(2-ナフチル)-D-アラニル]-L-アルギニル-3-(2-ナフチル)-D-アラニナミド

b.  $N^2$ -[N-アセチル-3-(2-ナフチル)-D-アラニル]-L-アルギニル-3-(2-ナフチル)-L-アラニナミド

c.  $N^2$ -[N-アセチル-3-(2-ナフチル)-D-アラニル]-N-[2-(2-ナフチル)エチル]-L-アルギニナミド

d.  $N^2$ -[N-アセチル-3-(1-ナフチル)-D-アラニル]-L-アルギニル-3-(2-ナフチル)-D-アラニナミド

e.  $N^2$ -[N-アセチル-3-(1-ナフチル)-D-アラニル]-L-アルギニル-3-(2-ナフチル)-L-アラニナミド

f.  $N^2$ -[N-アセチル-3-(1-ナフチル)-D-アラニル]-L-アルギニル-3-(1-ナフチル)-L-アラニナミド

g.  $N^2$ -[N-アセチル-D-フェニルアラニル]-L-アルギニル-3-(2-ナフチル)-D-アラニナミド

h.  $N^2$ -[N-アセチル-D-フェニルアラニル]-L-アルギニル-3-(2-ナフチル)-L-アラニナミド

i.  $N^2$ -[N-アセチル-D-フェニルアラニル]-N-[2-(2-ナフチル)エチル]-L-アルギニナミド

j.  $N^2$ -[3-(2-ナフチル)プロピオニル]-L-アルギニル-3-(2-ナフチル)-L-アラニナミド

- k.  $N^2$  - [3 - (1 - ナフチル) プロピオニル] - L - アルギニル - 3 - (2 - ナフチル) - L - アラニナミド
- l.  $N^2$  - [N - アセチル - 3 - (3 - ベンゾチエニル) - L - アラニル] - L - アルギニル - 3 - (2 - ナフチル) - L - アラニナミド
- m.  $N^2$  - [N - アセチル - 3 - (3 - ベンゾチエニル) - L - アラニル] - L - アルギニル - 3 - (2 - ナフチル) - D - アラニナミド
- n.  $N^2$  - [1 - ナフタレンスルホニル] - L - アルギニル - 3 - (3 - ベンゾチエニル) - D - アラニナミド

5. 請求の範囲第1～4項のいずれか記載のアルギニン誘導体又はその医薬上許容される塩からなる医薬。

6. 請求の範囲第1～4項のいずれか記載のアルギニン誘導体又はその医薬上許容される塩のMC<sub>4</sub>受容体に対するリガンドとしての利用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04666

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/16, 209/20, C07K5/06, A61K31/4045, 31/405, 38/05, 38/06, A61P3/04, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/16, 209/20, C07K5/06, A61K31/4045, 31/405, 38/05, 38/06, A61P3/04, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/15498 A1 (Astra AB.), 01 April, 1999 (01.04.99), & ZA 9808353 A & CA 2303528 A & AU 9892889 A & EP 1017672 A1 & BR 9812492 A & JP 2001-517651 A & US 6127414 A & NO 2000001483 A	1-3, 5
X	WO 97/19911 A1 (Dr.Karl Thomae GmbH.), 05 June, 1997 (05.06.97), & DE 19544687 A & JP 2000-501390 A & US 6114390 A	1-5
X	WO 94/17035 A1 (Dr.Karl Thomae GmbH.), 04 August, 1994 (04.08.94), & DE 4301452 A & AU 9458841 A & EP 680469 A1 & JP 8-505862 A & FI 9503467 A & NO 9502869 A	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 July, 2002 (24.07.02)

Date of mailing of the international search report  
06 August, 2002 (06.08.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04666

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 60-163815 A (Mitsubishi Chem. Ind. Co., Ltd.), 26 August, 1985 (26.08.85), (Family: none)	1-5
X	JP 52-83647 A (Mitsubishi Chem. Ind. Co., Ltd.), 12 July, 1977 (12.07.77), (Family: none)	1-5
X	JP 52-83603 A (Mitsubishi Chem. Ind. Co., Ltd.), 12 July, 1977 (12.07.77), (Family: none)	1-5
X	US 4069323 A (Mitsubishi Chem. Ind. Co., Ltd.), 17 January, 1978 (17.01.78), & JP 52-31061 A & CA 1106851 A & CH 632243 A & DK 7603578 A & NO 7602744 A & NL 7608784 A & DE 2635548 A & GB 1530667 A & SE 7608791 A & US 4133880 A & CH 629764 A	1-3,5
X	JP 52-23057 A (Mitsubishi Chem. Ind. Co., Ltd.), 21 February, 1977 (21.02.77), (Family: none)	1-5
X	JP 52-19653 A (Mitsubishi Chem. Ind. Co., Ltd.), 21 February, 1977 (21.02.77), (Family: none)	1-5
X	JP 51-98201 A (Mitsubishi Chem. Ind. Co., Ltd.), 30 August, 1976 (30.08.76), (Family: none)	1-5
X	DE 2438851 A (Mitsubishi Chem. Ind. Co., Ltd.), 27 February, 1975 (27.02.75), & JP 50-37763 A & JP 50-64253 A & JP 50-69058 A & JP 50-105643 A & JP 50-126649 A & JP 5-129537 A & JP 50-151852 A	1-5
X	Can. J. Physiol. Pharm., (2000), 78(2), p.143-9	1-3,5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04666

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.: 6

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 6 pertains to a method for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04666

Many of the compounds represented by the general formula in claim 1 are publicly known and it is therefore very difficult to cite all of the documents relevant to them. Accordingly, only documents disclosing compounds having chemical structures similar to those of the compounds described in claim 4 are cited in this international search report.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/16, 209/20, C07K5/06, A61K31/4045, 31/405, 38/05, 38/06, A61P3/04, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/16, 209/20, C07K5/06, A61K31/4045, 31/405, 38/05, 38/06, A61P3/04, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/15498 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG) 1999. 04. 01 & ZA 9808353 A & CA 2303528 A & AU 9892889 A & EP 1017672 A1 & BR 9812492 A & JP 2001-517651 A & US 6127414 A & NO 2000001483 A	1-3, 5
X	WO 97/19911 A1 (DR. KARL THOMAE GMBH) 1997. 06. 05 & DE 19544687 A & JP 2000-501390 A & US 6114390 A	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 07. 02

国際調査報告の発送日

06.08.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 94/17035 A1 (DR. KARL THOMAE GMBH) 1994. 08. 04 & DE 4301452 A & AU 9458841 A & EP 680469 A1 & JP 8-505862 A & FI 9503467 A & NO 9502869 A	1-5
X	JP 60-163815 A (MITSUBISHI CHEM. IND. CO., LTD.) 1985. 08. 26 (ファミリーなし)	1-5
X	JP 52-83647 A (MITSUBISHI CHEM. IND. CO., LTD.) 1977. 07. 12 (ファミリーなし)	1-5
X	JP 52-83603 A (MITSUBISHI CHEM. IND. CO., LTD.) 1977. 07. 12 (ファミリーなし)	1-5
X	US 4069323 A (MITSUBISHI CHEM. IND. CO., LTD.) 1978. 01. 17 & JP 52-31061 A & CA 1106851 A & CH 632243 A & DK 7603578 A & NO 7602744 A & NL 7608784 A & DE 2635548 A & GB 1530667 A & SE 7608791 A & US 4133880 A & CH 629764 A	1-3, 5
X	JP 52-23057 A (MITSUBISHI CHEM. IND. CO., LTD.) 1977. 02. 21 (ファミリーなし)	1-5
X	JP 52-19653 A (MITSUBISHI CHEM. IND. CO., LTD.) 1977. 02. 21 (ファミリーなし)	1-5
X	JP 51-98201 A (MITSUBISHI CHEM. IND. CO., LTD.) 1976. 08. 30 (ファミリーなし)	1-5
X	DE 2438851 A (MITSUBISHI CHEM. IND. CO., LTD.) 1975. 02. 27 & JP 50-37763 A & JP 50-64253 A & JP 50-69058 A & JP 50-105643 A & JP 50-126649 A & JP 50-129537 A & JP 50-151852 A	1-5
X	Can. J. Physiol. Pharm., (2000), 78 (2), p. 143-9	1-3, 5

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲6に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲 1 に記載された構造式で表される化合物は多数が公知であり、その全ての文献を掲げるのは極めて困難であるから、この国際調査報告では、請求項 4 に記載された化合物に類似する化学構造を有する化合物が記載された文献のみを掲げた。